피블라스트스프레이(트라페르민)((주)대웅제약)

가. 약제 정보

구 분	내 용
주성분 함량	이 약 1바이알(5mL) 중 trafermin 500㎍
제형 및 성상	백색의 덩어리 또는 분말이 들어 있는 바이알로 첨부용제로 녹였을 때 무색투명한 외용액제
효능・효과	욕창, 화상(2도 또는 3도)으로 인한 국소적 피부손상, 하지궤양
용법・용량	첨부용해액 1㎖당 트라페르민으로서 100㎍을 사용시에 용해하고, 궤양면을 깨끗이 닦은 후 전용 분무기로 1일 1회(5번 분무, 트라페르민으로서 30㎍) 적용 1) 궤양의 최대경이 6㎝를 넘지 않는 경우 ; 궤양면으로부터 약 5㎝거리에서 5번 분무 2) 궤양의 최대경이 6㎝를 넘는 경우 ; 약제가 동일 궤양면에 5번 분무되도록 궤양면으로부터 약 5㎝의 거리를 두고 같은 방법으로 조작을 반복한다. * 1일 투여량은 트라페르민(유전자재조합)으로서 1,000㎍을 넘지 않는다.[1)]
의약품 분류	263(화농성질환용제), 수입, 전문의약품
품목허가일	2008년 07월 24일

1) 식약처 하가사항 사용상의 주의사항, 4.일반적 주의

나. 주요내용

(1) 대상 질환의 특성

○ 심부 2도 화상(Deep dermal burn)

- 진피의 망상층의 대부분이 화상을 입는 경우로 진피의 약3/4까지 침범되며 3~4주 정도의 치유기간이 소요됨. 흉터가 심하게 남을 수 있으며, 심한 염증이 발생되면 흔히3도 화상으로 전환됨.

○ 화상의 치료

- 감염치료 및 관리를 위해 항생제 연고(silver sulfadiazine, mafenide acetate)를 도포하고, 삼출액 제거 및 재상피화 촉진을 위하여 드레싱을 시행함. 습윤드레싱이 추천되며 건조드레싱보다 상처치유를 증진시킴. 가피제거와 식피술이 필요한 경우도 있음.

(2) 약제 특성

○ 신청품(trafermin)은 염기성 재조합 인간 섬유아세포성장인자(recombinant human basic Fibroblast Growth Factor, rh-bFGF)로서, 혈관내피세포, 섬유아세포 등에 존재하는 FGF수용체에 특이적으로 결합하여, 혈관 신생작용과 육아형성 촉진작용 등을 보임으로써 치유효과를 나타냄. 또한, bFGF는 콜라겐합성, 창상구축, 상피화, 기질생성 등을 촉진시킴[2)3)4)].

- 신청품은 항균작용이 없으며, 세포증식 촉진작용으로 인해 악성종양이나 기왕력이 있는 환자에 대한 신중투여를 권고함[5)].

(3) 교과서 및 임상진료지침

○ 일본 가이드라인[6)]에 따르면, 2도 화상의 치료에 있어서 신청품의 병용을 고려해도 좋다고 언급하고 있음(A등급).

---

2) Martindale, electronic ver.

3) Drugs in Japan, 2008

4) 새로운 창상치료, 창상치료연구회, 고려의학

5) 허가사항의 사용상 주의사항 참조

6) 일본 열상학회 가이드라인 개정 제2판. 2015.

(4) 임상시험 결과

○ 시판 후 조사(PMS; Post Marketing Surveillance) 자료를 분석한 임상연구[7]가 추가로 제출됨

- **[PMS분석 연구]** 2008년부터 2014년까지 6년간 진행된 PMS 자료를 분석하여 신청품의 안전성과 유효성을 평가한 결과, 심재성 2도 화상환자 1,630명 중 유해사례는 37명의 환자에게 발생하였음(국소적 동통 28명, 소양감 9명).
- 1,602명을 대상으로 한 유효성 평가 결과, 화상부위의 재상피화 기간은 평균 8.0일(±5.6일) 소요됨.
- 케라힐-알로 PMS 연구의 일부로 75명 환자 대상으로 케라힐-알로의 유효성과 안전성을 평가한 임상논문[8]과 비교 시, 재상피화 기간은 케라힐-알로 자료에서 13.7일(±5.1일), 신청품은 케라힐-알로 환자군과 동일한 조건의 534명 기준 7.1일(±4.1일)로 케라힐-알로군 보다 재상피화 기간이 짧음.

○ 기심의 시 검토된 비교임상시험 2편과 제약사 제출 간접비교 자료를 검토함.

- **[3상 임상시험]** 2도 화상환자(TBSA[9] 8.9±4.3%~9.5±5.0%)를 대상으로 무작위배정, 위약대조 임상시험[10] 수행 결과, 신청품+연고+거즈군이 연고+거즈군보다 상피화 기간이 유의하게 단축됨(12±2.2일 vs. 15±2.7일, $p<0.01$).
  - 기타 완치 1년 후 흉터에 대한 임상평가, 피부 및 상처분석에서 유의한 개선이 있었음.

- **[국내 관찰연구]** 2도 화상을 수상한 57명의 환자에게 수상 후 4일 이내에 신청품을 적용한 단일군 관찰시험 결과, 상피화 기간은 표재성 2도 화상 환자(19명)에서 평균 7.2일(±1.5일, 범위 4일~9일), 심재성 2도 화상 환자(30명, 38명중 수술을 받은 8명 제외)에서 11.2일(±1.7일, 범위 9일~14일) 소요됨. 초기에 수술이 필요할 것으로 판단된 심재성 2도

---

7) H Ahn et al., Safety and efficacy of basic fibroblast growth factors for deep second-degree burn patients. Burns 2020

8) 문덕주 et al. 심재성 2도화상환자에서 온도 감응성 하이드로겔타입 동종 피부각질세포치료제의 임상적 유용성, 2018;20(1): 6-11.

9) TBSA : Total burn surface area

10) Akita et al, Basic fibroblast growth factor accelerates and improves second-degree burn wound healing, Wound rep reg:2008(16)635-641

화상의 20예에서 신청품을 적용한 결과 8예에서만 수술을 시행함[11].

- **[간접비교 자료]** 제약사는 위약군을 공통대조군으로, 신청품과 칼로덤의 재상피화 기간을 간접비교하여 제출함.
- 검토 결과, 화상 정도와 면적 등 환자의 중증도, 연령, 약제 생산 및 적용 방법, 공통 대조군의 결과값 차이 등을 고려할 경우 문헌간의 동질성, 교환가능성을 인정하기 어려워 간접비교에 불확실성이 존재함.
  - Fu 외(1998)문헌에서 사용한 약제의 제형과 용법 용량이 신청품과 동일한지 여부를 확인하기 어렵고[12], bovine FGF를 사용하여 human FGF인 신청품의 임상시험 결과로 보기 어려움[13].
  - Hayashida 외(2012) 연구는 8개월-3세(평균 0.7세)의 영유아를 대상으로 하여, 환자군의 이질성으로 메타분석 또는 간접비교에 적합하지 않음.
  - Akita 외(2008)문헌을 최충호 외(2006)문헌과 간접비교하는 것은 적절하지 않음. 두 문헌 간에는 화상 정도와 면적을 포함한 환자의 중증도, 연령, 공통대조군의 결과값에 차이가 있어 동질성 및 교환가능성 성립 여부가 불확실함.

(5) 학회의견

○ 관련 학회[14]에서는 대체약제와의 효능비교나 대체가능성에 관련된 임상시험결과는 없기 때문에 두 약제간의 임상적 유용성 비교나 대응 용량을 추정하기 위한 추가연구가 필요하나, 신청품은 스프레이 제형으로 투약 시 환부의 형태나 면적에 구애받지 않는 등 새로운 치료적 대안이 될 수 있다는 의견임.

---

11) 조기현 외, 2도 화상의 치료에서 Fibroblast Growth Factor(Fiblast)의 임상적 적용, 대한화상학회지 제 12권 제2호 115-120, 2009

12) 신청품의 허가사항상 용법, 용량은 궤양의 최대경 6cm에 5번(트라페르민으로서 30㎍) 분무이나. Fu 외(2008) 문헌에서의 처치 방법은 150 AU/㎠ rbFGF (Torita Bio-Pharma, Industry Co,Zhuhai, China) or a placebo of normal saline containing 0·1% heparin plus vehicle were applied to wounds. 으로 나타나 있음.

13) 생물학적제제 등의 품목허가·심사규정(식품의약품안전처고시 제2016-73호, 2016.7.28) [별표1] 생물학적제제, 유전자재조합의약품, 세포배양의약품의 제출자료에 따르면 II,자료제출의약품 1)신규품목 3. 이미 허가된 의약품과 제조에 사용되는 숙주, 벡터계 또는 DNA 입수 방법이 다른 재조합 의약품의 경우 품목허가 신청 시 안전성·유효성 심사를 위하여 임상시험성적에 관한 자료를 제출하여야 함.

14) 대한성형외과학회( ), 대한외과학회(, ,), 대한피부과학회(,), 대한화상학회(, , ,)

(6) 진료상 필수 여부

○ 신청품은 “욕창, 화상(2도 또는 3도)으로 인한 국소적 피부손상, 하지궤양”에 허가받은 약제로, 현재 해당 적응증에 사용 가능한 약제가 다수 등재되어 있으므로, 대체가능성 등을 고려 시 약제의 요양급여대상여부 등의 평가기준 및 절차 등에 관한 규정 제6조(진료상 반드시 필요한 약제)에 해당한다고 보기 어려움.

(7) 급여기준 검토결과

○ 급여기준 소위원회, 2016년 9월 21일

구 분	세부인정기준 및 방법
Trafermin 외용제 (품명 : 피블라스트 스프레이)	허가사항 중 화상으로 인한 국소적 피부손상에 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여 함을 원칙으로 하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 - ○ 심부 2도 화상에서 4주 이내 사용하되, 최대 6병을 인정

(8) 제외국 등재 현황

○ 신청품은 A7 국가 중 일본에 등재되어 있음.